

RICERCHE SPERIMENTALI

INTORNO ALLA TOSSINA E BACILLI TUBERCOLARI

CONTENUTI NELLO SPERMA DI ANIMALI TUBERCOLOTICI

DEL

PROF. ANGELO MAFFUCCI



FIRENZE

SOCIETÀ TIPOGRAFICA FIORENTINA

VIA SAN GALLO, 33

—
1902

RICERCHE SPERIMENTALI

INTORNO ALLA TOSSINA E BACILLI TUBERCOLARI

CONTENUTI NELLO SPERMA DI ANIMALI TUBERCOLOTICI

PEL

PROF. ANGELO MAFFUCCI



FIRENZE

SOCIETÀ TIPOGRAFICA FIORENTINA

VIA SAN GALLO, 33

—

1902.

Ricerche sperimentali
intorno alla Tossina e Bacilli tubercolari

contenuti nello sperma di animali tubercolotici

pel **PROF. ANGELO MAFFUCCI.**

I.

Nello studio di tutte le infezioni si è rilevato il fatto, che a fianco alle lesioni anatomo-patologiche dovute alla vegetazione locale dei microbi vi sono ancora delle lesioni, le quali sono generate dai veleni batterici, che assorbiti dalla corrente linfatica e sanguigna, dal focolaio di vegetazione dei microbii, possano ora determinare lesioni generali, ed ora locali ancora, sia degenerative che infiammatorie, specialmente negli organi destinati a neutralizzare od espellere detti veleni.

Una delle infezioni, che si presta allo studio sperimentale delle lesioni locali e generali determinate dai veleni batterici, è appunto la tubercolosi per la lenta azione del suo veleno e la si può sorprendere a piacimento nei suoi effetti locali e generali.

Il veleno tubercolare è oramai assodato, che esso proviene dal disfacimento del corpo del bacillo, anzi che dalla rispettiva secrezione, come risultò dalle mie prime ricerche fatte nel 1889-90, le quali furono confermate da quelle di *Koch* fatte nel 1891, quando egli espose lo studio suo intorno alla tubercolina.

Fino dal 1889-90 io esposi, che il veleno tubercolare non solo era capace di di-

struggere i corpuscoli rossi del sangue, ma nello stesso tempo determinava fatti flo-
gistici e degenerativi, non che disturbi di circolazione, dall'iperemia alla trombosi, e che detto veleno non veniva distrutto dall'animale di esperimento.

Con numerose ed ulteriori ricerche nel 1894 stabilii, che il veleno circolava nel sangue degli animali di esperimento, e che negli organi degli stessi si trovavano delle lesioni, che siamo abituati a riscontrare nei tubercolotici, dove non si riscontra il bacillo, e perciò dette lesioni erano da tenersi in conto della diretta dipendenza del veleno tubercolare.

Queste mie ricerche furono confermate da altri osservatori, ed esse ricerche non solo ci hanno fatto chiaro alla nostra mente il quadro-anatomo-patologico delle lesioni dei tubercolotici, ma ci hanno offerto l'addentellato ad una possibile terapia dello stesso veleno tubercolare, per mezzo delle antitossine, però le ricerche fatte su questo terreno, specialmente dalla siero-terapia, non hanno portato ad un risultato di generale soddisfazione nel campo clinico e sperimentale.

Nel campo sperimentale come ancora nel campo clinico molte volte si è avuto a deplorare la rapidità dello sviluppo della tubercolosi, se gli uomini o gli animali tubercolotici furono trattati coi sieri così detti antitubercolari.

Le ricerche ripetute dell'*Arloing*, del *Pawloski*, di *Di Vestea* e mie stanno a provare, che negli animali di esperimento i sieri antitossici favoriscono lo sviluppo della tubercolosi, per cui i risultati sfavorevoli clinici, con questo speciale trattamento di siero anti-tubercolare, ricevono una conferma dall'esperimento.

Ora se il veleno tubercolare non viene distrutto dall'animale tubercolotico e nè neutralizzato dai mezzi finora usati, esso veleno oltre a determinare le lesioni sopracennate, viene ancora eliminato colle secrezioni.

La secrezione, che più si è prestata per questo studio è stata quella del rene e del latte, ma finora da nessuno è stata tenuta in conto la secrezione spermatica, come sorgente di eliminazione del veleno tubercolare; intorno a questo ultimo argomento ho fissato la mia attenzione, sia per gli effetti del veleno sulla prole, sia sulla stessa femmina del maschio tubercolotico.

Io qui esporrò solamente gli esperimenti fatti collo sperma del coniglio tubercolotico, riserbandomi di dare le ricerche fatte collo sperma dell'uomo: ognuno comprende, che era necessario prima di assodare il fatto sperimentale con sperma di animali vivi, per poi poter concludere intorno agli esperimenti fatti collo sperma dell'uomo morto, non potendosi così facilmente ottenere lo sperma vivente dell'uomo tubercolotico: se fossero procedute le esperienze collo sperma dei cadaveri umani a quelle sperimentali degli animali vivi, molti risultati si sarebbero potuti interpretare come effetti di intossicazione cadaverica, ma assodata bene la quistione dello sperma dei viventi, potranno meglio apprezzarsi i fatti ottenuti posteriormente collo sperma dei tubercolotici morti.

È da qualche tempo che si conosceva, che nello sperma degli uomini e degli animali tubercolotici si poteva trovare la presenza del bacillo tubercolare, sia con lesioni, che senza lesioni di ordine tubercolare del testicolo, come risulta dalle ri-

cerche di *Jani*, *Spano*, *Jäckh*, *Gärtener* e mie (1894).

Quali rapporti esistono tra la frequenza dei bacilli tubercolari nello sperma e la tubercolosi primaria degli organi genitali femminili non è stato ancora misurato, e non è stato ancora completamente provato, se gli organi genitali femminili fossero poco suscettibili alla localizzazione primaria della tubercolosi.

Dai soli esperimenti di *Gärtener* risulterebbe, che nello sperma degli animali con tubercolosi generale si ha, il 15 per 100 la presenza di bacilli tubercolari, mentre che negli animali con tubercolosi dei testicoli si riscontrarono i bacilli il 50 per 100 nello sperma.

Le femmine venute in contatto di maschi con tubercolosi del testicolo, le cavie, diedero il 18 per 100 di tubercolosi primaria della vagina, e le coniglie invece il 15 per 100: ora questi fatti starebbero a provare, che gli organi genitali muliebri sieno pochi suscettibili alla tubercolosi primaria, come risulta ancora dalle mie ricerche, sia tenendo in contatto di femmine sane maschi tubercolotici, sia innestando bacilli nella vagina senza accoppiamento, sia innestando bacilli in vagina, seguito da accoppiamento di maschi sani; ma di ciò dirò in altra circostanza, e per ora posso dire solamente, che le mie ricerche fatte con la deposizione di bacilli nella vagina, senza consecutivo coito di maschio sano, sono in accordo con quelle fatte dalla dottoressa *Gorovitz*, cioè senza risultati infettivi locali.

Per la presenza dei bacilli nello sperma dei tubercolotici sono sorte delle questioni intorno alla possibilità di sapere se il

bacillo abbia il potere di giungere fino all'uovo collo unico nemasperma fecondante, o meglio all'embrione per mezzo dei leucociti della mucosa uterina. Lo sperma residuale che si trova raccolto sulla superficie uterina, non adibito alla fecondazione, come si sa, è distrutto dai leucociti emigrati dalla superficie della mucosa uterina durante i primi periodi di formazione embrionale, leucociti che possono servire di pasto agli elementi dei foglietti blastodermici, prima che si sieno stabilite le connessioni vasali tra l'embrione e la madre, come risulta dalle interessanti ricerche del *Paladino* e di altri autori.

Accettato il fatto della prima nutrizione dei foglietti blastodermici mediante i leucociti, si comprenderà come i bacilli tubercolari trasportati collo sperma sulla mucosa uterina, possano pervenire nei tessuti embrionali per mezzo dei leucociti, essendo tanto difficile, che l'unico nemasperma fecondante porti all'uovo i bacilli.

Infatti le recenti ricerche del *Friedmann* affermano questa possibilità dell'infezione embrionale, confermando egli così l'unica mia ricerca positiva della presenza di bacilli nei tessuti di feto di padre tubercolotico (1894): il *Friedmann* ha posto prima nella vagina bacilli tubercolari e poi ha unite le coniglie con maschi sani, ed esaminato il collo uterino, ha trovato bacilli in mezzo al muco con nemaspermii, e negli stessi tessuti embrionali, pria che fossero avvenute le connessioni vasali materne, egli ha riscontrati i bacilli.

Dopo la mia osservazione e dopo le ricerche del *Friedmann* noi abbiamo la possibilità, che il bacillo tubercolare contenuto nello sperma possa giungere ai tessuti em-

brionali, senza discutere qui l'avvenire dei bacilli nei tessuti fetali, come in altra circostanza ho dimostrato.

Ma ciò che finora è stato trascurato, dando invece molta importanza ai bacilli contenuti nello sperma, è stato appunto il veleno tubercolare contenuto nello stesso sperma, perchè dalle mie ricerche risulta, che nello sperma esiste più facilmente il veleno, che il bacillo tubercolare, ed è perciò da sapersi quali sono gli effetti del veleno tubercolare sulla prole e sulla femina del maschio tubercolotico, e se il veleno in questo ultimo caso viene assorbito dalla vagina.

Io ho esposto sotto forma riassuntiva in altra circostanza queste mie idee in questa *Rivista Critica*, ho fatto ultimamente una comunicazione all'Accademia dei Lincei, occupandomi a preferenza dell'intossicazione tubercolare della femina del maschio tubercolotico; ma ora che io posseggo numerosi esempi di femine intossicate da maschi tubercolotici e feti intossicati dal padre tubercolotico, con esito in aborto e morte precoce per marasma della prole, posso sostenere con più sicurezza le mie passate ricerche, e mi credo autorizzato a riferirle con maggiori dettagli, riserbandomi però a lavoro completo di dare tutti i documenti, sia delle osservazioni fatte sull'uomo, che sugli animali di esperimento.

Le mie ricerche sperimentali vanno divise in cinque serie; nella prima sono compresi i risultati ottenuti coll'innesto dello sperma dei conigli tubercolotici alle cavie, nella seconda i risultati del prodotto della fecondazione del maschio tubercolotico, nella terza il risultato della intossicazione della femmina del maschio tubercolotico, nella quarta i risultati della diretta iniezione di

tubercolina nella vagina; nella quinta infine il risultato della penetrazione artificiale dei bacilli tubercolari in vagina col rispettivo accoppiamento dei maschi sani.

II.

Per mettermi nelle condizioni di sapere se realmente nello sperma dei conigli tubercolotici vi fossero bacilli e tossina tubercolare ho creduto di fare una serie di ricerche, cioè iniettando nella giugulare dei conigli un cc. di soluzione tenue di bacillo tubercolare ed ho uccisi i conigli dopo 24 ore dall'iniezione fino dopo quattro mesi.

Ho raccolto lo sperma sia dalle vescichette spermatiche, che dall'epididimo e poichè il sangue ci poteva portare a delle conclusioni erronee, così per evitare possibilmente la sua presenza nei nostri preparati microscopici e nelle sostanze degli organi genitali dei conigli, innestate alle cavie, si è seguito il seguente metodo: si aspettava, che nei vasi del coniglio ucciso si fosse coagulato il sangue, si incideva l'epididimo con ferri roventi in modo di avere un'emostasi e si raccoglieva lo sperma, che veniva fuori dall'incisione, e questo sperma fu innestato alle cavie sotto la cute: le vescichette spermatiche, dopo isolate, venivano egualmente aperte con forbici arroventate e poi con una pipetta di vetro, con punta a bordi ottusi, veniva raccolto lo sperma, il quale in parte veniva iniettato sotto la cute di una cavia ed in parte esaminato al microscopio, per notare se esisteva mobilità dei filamenti spermatici sotto le condizioni dell'intossicazione tubercolare, ed inoltre per la costatazione del bacillo, dopo le dovute colorazioni.

Per togliere poi ogni dubbio, che qualche traccia di sangue si fosse mescolata allo sperma, ed avesse disturbata la conclusione della possibile eliminazione del bacillo attraverso gli organi genitali, il sangue dello stesso coniglio veniva (piuttosto a forti dosi, alcune volte un cc.), iniettato sotto la cute a cavie, e dai risultati comparativi, tra quelli ottenuti coll'innesto dello sperma alle cavie e tra quelli dell'iniezione di sangue, si poteva ricavare una conclusione, almeno dai primi esperimenti fatti dopo poche ore, che il bacillo era nel circolo sanguigno.

Se il sangue era capace di dare tubercolosi alle cavie, e lo sperma all'opposto non era virulento per le stesse, allora noi potevamo parlare di non eliminazione di bacilli collo sperma, e quando passato poi un certo tempo dall'iniezione del bacillo nella giugulare e questo si era fissato ai tessuti, scomparendo perciò dal sangue circolante, lo sperma era capace di dare tubercolosi, ed il sangue all'opposto restava senza effetti, innestato alle cavie, allora si poteva concludere, che il bacillo era eliminato dallo sperma.

I conigli sottoposti agli esperimenti furono diciassette e furono uccisi, dopo la iniezione del bacillo tubercolare nella giugulare, col seguente ordine di data dopo 24, 48 ore, e dopo 4, 8, 17, 23, 28, 45, 51, 75, 90, 120 giorni.

Nella cavia, coll'innesto dello sperma delle vescichette spermatiche, su 17 esperimenti, 13 volte si ottenne la tubercolosi, e propriamente collo sperma raccolto dopo 48 ore due volte, dopo quattro giorni due volte, dopo 28 giorni una volta, dopo 45 giorni una volta, dopo 51 giorni una volta, sempre poi dopo 75, 90, 120 giorni, da che

il bacillo era in circolazione e fissato ai tessuti.

Nella cavia si ottenne il marasma coll'innesto dello sperma delle vescichette spermatiche quattro volte, cioè due volte dopo 24 ore dall'iniezione di bacilli nella giugulare, una volta dopo 8 giorni ed un'altra volta dopo 25 giorni.

E siccome pel marasma ottenuto nelle cavie, dopo l'innesto dello sperma del coniglio poteva sorgere il dubbio, che la manifestazione marantica più che essere dovuta al veleno tubercolare segregato dallo sperma, poteva essere dovuto invece alla nucleina dei filamenti spermatici, così furono innestate cavie con sperma di conigli sani, e le cavie restarono egualmente sane e ben nutrite per molto tempo, cosa del resto assodata dallo stesso *Metschnikow* cogli esperimenti fatti per la produzione della spermatossina, innestando alle cavie sperma di conigli sani.

Coll'esame microscopico si ricavò invece, che nello sperma di questi conigli, da 24 ore dopo dell'iniezione di bacilli nella giugulare fino a 120 giorni dopo, su 17 osservazioni appena per sei volte fu possibile riscontrare il bacillo e non mai prima di 8 giorni dell'avvenuta iniezione di bacilli nella giugulare, e propriamente dopo 8, 28, 45, 75, 90, 120 giorni, e per quanto più era avanzata la tubercolosi generale del coniglio e del testicolo ancora, per altrettanto il bacillo era abbondante nello sperma e visibile al microscopio.

Coll'innesto del sangue del coniglio tubercolotico alle cavie, su sedici esperienze si ebbe sette volte la tubercolosi delle stesse, e propriamente due volte dopo 24 ore dell'avvenuta iniezione di bacilli nella giugulare del

coniglio, una volta dopo 48 ore, e una volta dopo quattro giorni, due volte dopo otto giorni ed una volta dopo diciassette giorni.

Coll'innesto del sangue si ottenne invece il marasma delle cavia per quattro volte, e propriamente una volta dopo 48 ore, dell'avvenuta iniezione di bacilli nella giugulare del coniglio, una volta dopo 25 giorni, una volta dopo 45, ed una volta infine dopo 75 giorni. Si trascuravano le ricerche fatte col sangue di coniglio tubercolatico oltre quest'epoca.

E qui va rilevato un fatto, cioè che mentre dopo 24 ore dall'iniezione di bacilli nella giugulare del coniglio si ottenne col sangue innestato alla cavia la tubercolosi della stessa, la cavia invece innestata collo sperma morì di marasma: questo fatto sta a provare, che si eliminano rapidamente i prodotti tossici ricapitati nel circolo sanguigno per mezzo della secrezione spermatica, e nello stesso tempo prova, che la raccolta fatta dello sperma dalle vescichette, col metodo indicato, non viene inquinata dal sangue: infatti questa possibilità dovrebbe più facilmente avvenire nelle prime ore dopo che il bacillo è in circolo ed è ciò che non avviene. I risultati positivi dell'innesto di sperma, cioè la tubercolosi della cavia appena dopo 48 ore, da che il bacillo era in circolo, debbono questi risultati interpretarsi come effetto del bacillo contenuto nello sperma, quantunque non svelabile a quest'epoca dell'esperimento col microscopio, e non ad un possibile inquinamento dello sperma da parte del sangue.

Ma va ancora rilevato un altro fatto, che mentre col progredire dell'infezione tubercolare del coniglio il sangue suo diveniva tossico per la cavia e non infettante, lo sperma invece diveniva sempre più in-

fettante per la stessa e si rendeva nello stesso tempo visibile al microscopio il bacillo della tubercolosi nello sperma: tutto ciò è spiegabile, perchè il bacillo contenuto nel sangue si fissava agli organi, e nello stesso tempo emetteva il suo prodotto tossico nello stesso sangue per questa ragione, il bacillo che si fissava ai tessuti, e nel caso nostro nel testicolo, si rendeva di facile accesso nel prodotto spermatico, e la tossina più facilmente riscontrabile nel sangue.

Da queste prime ricerche risultò un altro fatto degno di nota, cioè che l'innesto dello sperma dell'epididimo diede 11 volte la tubercolosi e cinque volte il marasma della cavia: la tubercolosi della cavia collo sperma dell'epididimo si ottenne una volta dopo 48 ore, due volte dopo quattro giorni e tutte le volte che fu innestato lo sperma dell'epididimo dopo 28, 45, 51 giorni da che il bacillo era in circolo: il marasma invece della cavia si ottenne dopo 24 ore una volta, dopo 48 ore una volta, dopo otto giorni due volte, e dopo 17 giorni ancora una volta da che il bacillo circolava nel sangue del coniglio.

Dai risultati finora citati, indubitamente dal testicolo si eliminano bacillo e tossina tubercolare, i quali prodotti per legge di secrezione giungono nelle vescichette spermatiche, e questi due prodotti possono perciò giungere tanto alla prole per mezzo della fecondazione, che alla femmina per mezzo dell'accoppiamento semplice o fecondante.

Assodati questi fatti, si trattava di sapere se mai le vescichette spermatiche, avendo anche esse una superficie segregante, fossero capaci ancora di eliminare tossina e bacilli tubercolari.

E per risolvere questo problema fu fatta una serie di ricerche.

Legai a 10 conigli i rispettivi dotti deferenti e dopo 24 ore iniettai nella circolazione sanguigna degli stessi 1 cc. di soluzione tenue di bacilli tubercolari, e dopo 24 ore, quattro, nove, dodici, tredici, venticinque giorni furono uccisi i conigli, e come al solito innestai alle cavie lo sperma dell'epididimo e delle vescichette spermatiche (sperma esistente in questi prima della legatura dei dotti deferenti) ed il rispettivo sangue del coniglio.

I risultati furono i seguenti: collo sperma dell'epididimo innestato alle cavie ho ottenuto otto volte la tubercolosi su dieci osservazioni, e propriamente, una volta dopo 24 ore, due volte dopo quattro giorni, due volte dopo dodici giorni, una volta dopo tredici giorni e due volte dopo 25 giorni da che il bacillo tubercolare era in circolo: il marasma invece delle cavie collo sperma dell'epididimo fu ottenuto due volte, cioè dopo quattro e nove giorni da che il bacillo era in circolo.

Collo sperma esistente poi nelle vescichette spermatiche, prima della legatura del dotto deferente, ho ottenuto la tubercolosi delle cavie cinque volte su nove osservazioni (giacchè una volta non mi riuscì raccogliere lo sperma), propriamente dopo 4, 9, 12, 13, 25 giorni da che il bacillo era in circolo ed il marasma invece delle cavie per quattro volte, cioè dopo 24 ore una volta, dopo quattro giorni una volta, dopo 5 una volta e dopo 15 giorni una volta da che il bacillo era in circolo.

Mai ho potuto riscontrare il bacillo della tubercolosi nello sperma col microscopio, quando i dotti deferenti erano le-

gati, mentre quando essi erano liberi, nello sperma all'ottavo giorno da che il bacillo circolava nel sangue, lo stesso bacillo fu riscontrato nello sperma.

L'innesto del sangue alle cavie di questa serie di esperimenti diede il solito risultato, cioè la tubercolosi delle stesse, dopo 24 ore, 4 giorni, 13 giorni, 25 giorni e l'intossicazione delle stesse cavie, dopo il 9° giorno da che il bacillo era in circolazione.

E se si tiene calcolo, che collo sperma delle vescichette dopo 24 ore, e quattro giorni da che il bacillo era in circolo, quando i dotti deferenti erano legati, ho ottenuto marasma delle cavie e non tubercolosi, mentre a questa stessa epoca col sangue e collo sperma dell'epididimo ho ottenuto la tubercolosi della cavia, in questa serie di esperimenti si ha la prova, che dalle vescichette spermatiche si elimina più facilmente il veleno tubercolare che il bacillo: si ha la prova ancora che nelle prime 24 ore, quando è più possibile un inquinamento dello sperma dalle vescichette da parte del sangue, per le nostre manovre, questo fatto non è avvenuto per l'esattezza del metodo adoperato, e perciò io stimo, che l'infezione tubercolare delle cavie è dovuta al bacillo contenuto nello sperma delle vescichette, quantunque non svelabile col microscopio, e non ad inquinamento dello sperma da parte del sangue.

E dal complesso di questi risultati, dopo la legatura dei dotti deferenti, si ha che dalle vescichette spermatiche si segregano tossina e bacilli tubercolari, però prima la tossina e poi i bacilli.

L'aver notato, che dopo 24 ore da che il bacillo era in circolo colla legatura del dotto deferente, lo sperma dell'epi-

didimo conteneva il bacillo, mentre lo sperma contenuto nelle vescichette spermatiche dava segni di contenere tossina, per gli effetti sulla cavia, e dall'altra parte l'aver trovato più frequentemente bacilli nello sperma delle vescichette al microscopio, quando il dotto deferente non era legato, tutti questi fatti stanno a provocare, che realmente dal testicolo si elimina più facilmente il bacillo tubercolare, anzichè dalla superficie delle vescichette spermatiche.

Questo mio pensiero viene ancora avvalorato dal fatto, che se noi facciamo un raffronto tra i risultati dell'innesto dello sperma delle vescichette spermatiche, a dotto deferente libero, con quelli dell'innesto dello sperma delle vescichette, a dotto deferente legato, avremo i seguenti risultati:

Su nove osservazioni, con dotto deferente legato, si è ottenuta collo sperma delle vescichette cinque volte la tubercolosi delle cavie e quattro volte il marasma: su diciassette osservazioni, con dotto deferente libero, si è avuta 13 volte la tubercolosi e 4 volte il marasma della cavia collo sperma delle vescichette.

L'aver notato infine, che con lo sperma dell'epididimo, a dotto deferente libero, dopo 48 ore da che il bacillo era in circolazione, si ebbe la tubercolosi della cavia, e collo sperma invece delle vescichette spermatiche, a dotto deferente legato, si ebbe la tubercolosi della cavia dopo 4 giorni, da che il bacillo era in circolo, è un altro argomento per dimostrare, che il bacillo tubercolare si elimina più facilmente dal testicolo, che dalle vescichette spermatiche.

Il meccanismo di eliminazione del bacillo tubercolare da parte del testicolo deve dipendere indubitatamente dalle alterazioni

della immensa rete vasale di questo organo, determinate dalla tossina tubercolare: infatti oggi si sa, che i veleni batterici rendono più permeabili i vasi sanguigni al passaggio dei microbi, come appunto avviene in un altro organo eminentemente vascolarizzato, quale è la placenta, quando si fa precedere la iniezione di tossine nel circolo materno alle iniezioni di bacilli tubercolari; dai nostri esperimenti risulta appunto che abbiamo prima ottenuti gli effetti marantici coll'innesto dello sperma e poi quelli dell'infezione tubercolare della cavia.

Io per quante ricerche abbia fatte sui testicoli di animali resi tubercolotici, dopo 48 ore fino a 10 giorni, non mi è riuscito prima di quest'ultima epoca, da che il bacillo era in circolo, trovare la ragione dell'eliminazione del bacillo collo sperma, giacchè solamente verso il dodicesimo giorno ho trovato nel testicolo accenni a formazione di tubercolo, e perciò l'eliminazione del bacillo prima di questa epoca può avvenire per alterazioni delle pareti vasali, che sfuggono all'indagine microscopica.

III.

Stabilito il fatto della presenza del bacillo tubercolare, non che della rispettiva tossina, nello sperma del coniglio tubercolotico, era il caso di sapere come si comportava la femmina del maschio tubercolotico, dopo l'avvenuta fecondazione, od il semplice accoppiamento.

Io qui non intendo occuparmi dello sviluppo tardivo del tubercolo negli organi dei figli di padre tubercolotico e della possibilità del passaggio del bacillo tubercolare, contenuto nello sperma, nei tessuti fetali;

questo argomento è stato in parte sotto forma preliminare esposto nel 1894 (*Poli-clinico*) e merita un capitolo a parte, che sarà argomento che tratterò in altra memoria intorno alla patologia embrionale infettiva: io intendo in questa circostanza occuparmi a preferenza della intossicazione della femmina dal maschio tubercolotico per mezzo della copula; argomento sotto forma preliminare esposto nell'Accademia dei Lincei, ma dopo quella comunicazione ho raccolto una tale massa di fatti da poter venire ad una conclusione più esplicita, cioè che alla femmina del maschio tubercolotico può essere di danno la copula più per l'intossicazione tubercolare, che per l'infezione specifica degli organi genitali.

Ho seguito l'esito di 48 coniglie state in contatto di maschio tubercolotico, sulle 71 delle stesse tenute in rapporto dello stesso, e di queste 48 coniglie 45 sono morte per marasma e tre solamente per tubercolosi; di queste ultime una sola manifestò la tubercolosi primaria della vagina.

I maschi adoperati in questa serie di esperimenti sono stati al numero di dodici, essi hanno ricevuto nella giugulare da 1 cc. ad $\frac{1}{4}$ di cc. di soluzione tenue di bacilli tubercolari, e sono vissuti da 14 giorni fino a due mesi e mezzo, ma la media della loro durata in vita è oscillata intorno ai 45 giorni.

Delle 71 coniglie sane state in contatto di questi 12 conigli tubercolotici si sono ingravidate 40, e di queste 29 si sono sgravate a termine ed 11 sono abortite.

L'aborto è stato in ragione diretta della gravezza della malattia del maschio, ovvero in ragione diretta dei ripetuti contatti, che la femmina ha subito con diversi maschi tubercolotici.

Infatti si è avuto l'aborto con maschi tubercolotici di 40, 50, 60 giorni, ovvero si è avuto l'aborto con maschi tubercolotici di 3, 5, 6 giorni, ma questi ultimi conigli, per la rapidità dell'infezione in essi svoltasi, sono morti dopo 14, 25, 26 giorni dall'avvenuta iniezione di bacilli nella giugulare.

Finalmente si è avuto l'aborto con maschi tubercolotici di 4, 5, 7 giorni, pur morendo questi maschi dopo due mesi dalla patita infezione, ma le femmine rispettive erano già state prima in contatto di altri maschi tubercolotici, dei quali avevano subito la copula, ma da questi erano state intossicate e non ingravidate. Infatti la morte di queste coniglie, state in contatto di varii maschi tubercolotici, ed ingravidate dall'ultimo, quantunque fosse non avanzato nell'infezione, la morte, ripeto, di queste coniglie, in questi casi, avvenne dopo 10, 14 giorni dell'aborto per pregressa intossicazione: mentre poi noi vedremo appresso, che coniglie non state mai in contatto di altri maschi tubercolotici prima di essere fecondate dal rispettivo maschio tubercoloso ammalato da pochi giorni, esse coniglie non sono mai morte dopo pochi giorni dall'aborto, come le prime che erano state in contatto di varii maschi tubercolotici, cioè dopo l'ultimo coito, ma dopo molto tempo dall'aborto.

Per cui o dalla gravezza della malattia del maschio tubercolotico o dalla gravezza della intossicazione della femmina, intossicazione fatta da varii maschi tubercolotici, dipendeva l'aborto.

Delle 48 femmine state in contatto del maschio tubercolotico, 45 sono morte per marasma, non trovando nelle stesse altra causa del loro forte deperimento nutritivo

se non quello del veleno tubercolare, come meglio appresso dimostrerò.

Il tempo più breve della vita di dette coniglie morte marantiche è stato di 14 giorni dal contatto del maschio, ed il massimo di tre mesi.

Ma è necessario fare qui una distinzione fra le coniglie che si sono sgravate a termine, quelle abortite, e quelle che hanno subito il semplice contatto del maschio senza fecondazione, perchè troveremo fatti per determinare ancora, che la precocità della morte per marasma delle coniglie varia a seconda di questi tre diversi stati delle stesse, però sempre restando, come fattore comune, la gravezza della malattia del maschio.

Infatti le coniglie, ingravidate e sgravate a termine, da maschi tubercolotici di 48 ore ad 8 giorni (i quali sono vissuti due mesi e mezzo), le coniglie sono morte di marasma dopo 60, 88, 90 giorni, mentre le coniglie che furono ingravidate da maschi tubercolotici di 25 a 35 giorni (i quali vissero ancora due mesi e mezzo), dette coniglie morirono da 36 ad 80 giorni dopo lo sgravio).

Le coniglie ingravidate ed abortite, hanno presentata una precocità della morte in ragione diretta della gravezza della malattia del maschio, più rapida di quella che presentavano le coniglie sgravate a termine.

A provare ciò che dico sta il fatto, che con un coniglio tubercolotico di 55 giorni la coniglia ingravidata ed abortita morì dopo venti giorni dall'aborto ed un'altra coniglia invece ingravidata da maschio tubercolotico di cinque giorni ed abortita visse appena 24 giorni dopo l'aborto (ma il suo maschio visse appena 17 giorni per la gravezza della sua tubercolosi).

Tutti questi fatti stanno a confermare, che per quanto è grave l'intossicazione dello sperma per tanto è più dannosa per la femmina e per la prole del maschio tubercolotico.

Questo stesso fatto noi lo riscontreremo se noi esaminiamo i risultati delle 30 coniglie non ingravidate da maschi tubercolotici, ma dagli stessi semplicemente accoppiate, giacchè queste ultime coniglie sono morte tutte per marasma da intossicazione tubercolare.

La precocità della morte di queste coniglie non ingravidate è dipesa dalla gravezza della malattia del maschio, o dal ripetuto contatto della femmina con varii maschi tubercolotici.

Infatti con un coniglio tubercolotico di 54 giorni, la coniglia morì dopo 49 giorni dal primo contatto; con un coniglio tubercolotico di 68 giorni la coniglia morì dopo 18 giorni dal primo contatto, con un coniglio tubercolotico di 5 giorni (il quale morì dopo 25 giorni di malattia) la coniglia visse appena 27 giorni dal primo contatto; mentre coniglie messe in contatto di maschi tubercolotici di pochi giorni (ma maschi che vissero molto tempo), le coniglie vissero tre mesi, avendole però tenute in unione pochi giorni appena nell'inizio della malattia del maschio, appunto per notare il poco effetto della intossicazione dello sperma di un coniglio di recente infettato.

IV.

Interessante ancora è l'esame del rapporto tra la gravezza della malattia del maschio fecondante e la mortalità precoce della sua prole venuta alla luce.

Con un maschio fecondante tubercolo-

tico di quattro, otto, undici, ventuno giorni, la mortalità in media dei neonati comincia dopo due mesi: con un maschio poi fecondante tubercolotico di 75 giorni la mortalità dei neonati avviene dopo sedici giorni dallo sgravio; se poi il maschio precocemente muore, dopo un mese di malattia, quantunque esso abbia fecondata la femmina al settimo giorno della sua malattia, i neonati allora cominciano a morire dopo due giorni dallo sgravio: in questa serie di ricerche vi sono molte varianti, ma in generale la legge resta ferma, che per quanto è più grave la malattia del maschio, all'epoca della fecondazione, per altrettanto avviene precoce la morte dei neonati, i quali muoiono di marasma e qualche volta di diarrea.

V.

Che sia l'effetto del veleno tubercolare contenuto nello sperma la causa dell'aborto, e della mortalità precoce dei neonati, stanno ancora una serie di altre ricerche a testimoniare il fatto: cioè se noi a coniglie gravide facciamo pervenire nella circolazione sanguigna tubercolina, o meglio bacilli tubercolari morti, che vale lo stesso, noi otteniamo lo stesso effetto.

Infatti, se noi iniettiamo la tossina tubercolare in grande dose nella giugulare della madre, i feti nascono morti; se poi, a parità di epoca di gravidanza noi iniettiamo nella giugulare della madre la decima parte della tossina adoperata nei casi precedenti, i feti vengono a luce, ma comincia la loro morte dopo nove o dieci giorni dallo sgravio pure essendovi sufficiente latte nelle mammelle delle madri.

Che sia il veleno tubercolare contenuto

nello sperma dei maschi la causa del marasma e della morte della femmina fecondata od accoppiata semplicemente dal maschio tubercolotico, lo sta a provare uno esperimento molto semplice, cioè la iniezione diretta nella vagina delle coniglie di tubercolina, la quale le rende marantiche e finalmente ne determina la morte.

Abbiamo usate varie tossine di diversa capacità tossica.

1°. Una tossina tubercolare capace di uccidere la cavia di 500 grammi per marasma in venti giorni con 1 cc., e colla stessa dose e nello stesso tempo ed ancora per la via della cute è capace di uccidere di marasma una coniglia di 2200 grammi, riducendo il suo peso quasi a metà; se poi questa stessa tossina viene iniettata nella vagina delle coniglie alla dose di 2 od 1 cc. in varie volte, le coniglie muoiono di marasma nel tempo massimo di 68 giorni e nel tempo minimo di 25 giorni.

2°. Iniettando nella vagina delle coniglie una tossina più forte, cioè capace di uccidere la cavia di 500 grammi con 1 cc. dopo 5 giorni dall'iniezione sotto la pelle, gli effetti nelle coniglie sono più rapidi: infatti una coniglia iniettata in vagina con $\frac{3}{4}$ di cc. di tubercolina morì dopo 25 giorni di marasma; l'altra coniglia iniettata con $\frac{1}{4}$ di cc. morì dopo 42 giorni.

3°. Iniettando nella vagina delle coniglie una tossina meno forte per la cavia, la quale muore in media dopo 23 giorni di marasma con 1 cc. per 500 grammi di peso, le coniglie muoiono egualmente di marasma con $\frac{1}{4}$ di cc. dopo 24-39 giorni.

Mentre questi esperimenti ci indicano che la tossina tubercolare è assorbita dalla vagina della coniglia e la fa morire maran-

tica, come la coniglia stata in contatto di maschi tubercolotici, ci svelano ancora un altro fatto, cioè che ciascuna coniglia ha un grado diverso di suscettibilità verso la tossina tubercolare; giacchè il peso delle stesse fu approssimativamente uguale per tutte in rispetto alla dose della tubercolina, e pure l'epoca della morte fu alquanto diversa a parità di dosi di tubercolina.

I fatti, che io ho esposto sono così parlanti rispetto al potere tossico dello sperma dei maschi tubercolotici, che non richiedono una discussione, giacchè di 71 coniglie state in contatto di maschi tubercolotici, e di 48 di cui fu seguito il decorso, 45 sono morte per marasma tubercolare. In quanto al potere infettante dello sperma dei conigli per la via degli organi genitali, dai miei esperimenti non risultò in modo evidente; tre coniglie sole hanno presentato tubercolosi negli organi interni, e di due si può ancora discutere, una sola appena presentò tubercolosi vaginale.

La risoluzione della questione della tubercolosi primaria degli organi genitali femminili per mezzo del coito di maschi tubercolotici, o per diretta penetrazione di bacilli in vagina seguita dal coito di maschi sani, sarà oggetto di altra mia comunicazione, ma gli esperimenti finora ottenuti in questa seconda serie di esperimenti, quantunque sieno scarsi per poter dare un giudizio in confronto dei fatti negativi e numerosi ottenuti col coito di maschi tubercolotici, pur non pertanto mi stanno ad affermare, che il bacillo tubercolare depositato in vagina, si disfà e la coniglia muore di marasma e non di tubercolosi, e così si interpreta la rarità della tubercolosi delle femine di maschi tubercolotici.

Queste ricerche da me intraprese additano la via alla interpretazione di una serie di fatti clinici, come sarebbe a dire l'aborto ed il marasma dei figli di padre sifilitico, senza che nei feti si riscontrino lesioni specifiche sifilitiche, la mortalità precoce e lo aborto dei figli di padre tubercolotico, senza che nei tessuti fetali si riscontrino fatti specifici tubercolari; inoltre l'anemia, a cui spesso vanno incontro le mogli dei mariti sifilitici e tubercolotici — ed uscendo dal campo delle infezioni ed entrando nel campo delle pure intossicazioni, come è l'alcoolismo, queste esperienze ci fanno comprendere come spesso i figli di padre alcoolista presentano caratteri degenerativi, dovuti indubitatamente alle qualità tossiche del seme fecondante, come pure l'aborto delle rispettive mogli: fatti oggi resi possibili per mezzo dell'esperimento, come ha fatto il *Laitinen*, alcoolizzando le coniglie gravide.

Aperta la questione del potere tossico dello sperma degli ammalati di infezione cronica, nuove quistioni sorgeranno; per ora io posso dire, che dai primi esperimenti fatti collo sperma di uomini tubercolotici morti, innestando detto sperma alle dette cavie, queste muoiono di marasma, nella maggioranza dei casi e poche di tubercolosi, come se alle stesse fosse stato innestato lo sperma di coniglio tubercolotico.

Le ricerche recentissime di *Charrin* e *Delamare* confermano le mie ricerche pubblicate nel 1894 (*Policlino*), cioè dall'avere io osservato allora la presenza nel polmone e nel fegato di tubercoli senza bacilli nella maggior parte dei figli di madre tubercolotica, la quale fu iniettata nella giugulare, durante la gravidanza, con bacilli tubercolari vivi, e dall'altra parte io potei dimostrare in

quell'epoca la presenza di tubercoli senza bacilli nel fegato dei neonati di padre tubercolotico, ed inoltre i disturbi trofici dei neonati dei figli di genitori tubercolotici.

È vero che *Charrin* e *Delamare* riferiscono solamente i casi di neonati di madre trattata con tossina tubercolare, e come *Artault* e *De Verey* (1895) riferiscono i casi dei soli figli di madre tubercolotica, trattati con bacilli viventi, come io feci nel 1894 (senza che questi autori si occupassero dei figli di padre tubercolotico), ma per me la cosa ha lo stesso significato, quantunque sia diversa la qualità delle sostanze adoperate da me e da questi altri ricercatori su citati, in quanto che il bacillo della tubercolosi, pervenuto nei tessuti degli embrioni, vivo o morto, sia per mezzo della placenta, che per mezzo della fecondazione, il bacillo tubercolare può nei tessuti embrionali essere distrutto dai poteri embrionali, come io ho largamente dimostrato fino dal 1889 nella *Riforma Medica*, nel 1894 nel *Policlinico*, in questa *Rivista Critica* nel 1896 e negli *Atti dell'Accademia dei Lincei* (3 novembre 1901).

Dalle indagini di altri ricercatori ogni giorno si viene ad affermare il fatto, che le manifestazioni morbose dei neonati dei figli di genitori tubercolotici sono ben diverse da quelle, che si riscontrano nei rispettivi genitori, come io ho largamente già dimostrato nelle memorie citate, e la ragione del fatto per me sta, che nei genitori predominano i fatti di virulenza su quelli tossici, mentre che nei discendenti predominano invece i fatti tossici sui virulenti, ed il veleno tubercolare può agli stessi essere trasmesso colla placenta o collo sperma, ed ancora quando nei tessuti fetali vi giunge il bacillo tubercolare vivo e questo si trasforma

in veleno per l'azione distruttrice, che hanno i tessuti fetali sul corpo dei microbii e dal cui disfacimento nasce il veleno, come è appunto quello del bacillo tubercolare.

Ed è per questi fatti tossici predominanti nei figli dei genitori tubercolotici, che essi reagiscono in modo diverso dei genitori verso l'infezione tubercolare, se nei loro tessuti vi perviene il bacillo, dopo che sono venuti al mondo, questi fatti già accennati nella mia comunicazione fatta in questa Rivista Critica, saranno esposti con tutti i dettagli in un'altra prossima comunicazione.

Quali sieno le quistioni da risolvere per l'avvenire intorno al potere tossico dello sperma fecondante di ammalati di infezioni ed intossicazioni croniche e sugli effetti dei loro discendenti, io non le posso misurare; per ora posso venire alle seguenti conclusioni, basandomi sui fatti osservati ed innanzi succintamente esposti:

I. Nello sperma del maschio tubercolotico si può contenere la tossina ed il rispettivo bacillo tubercolare.

II. La tossina tubercolare contenuta nello sperma può determinare la sterilità della femmina, come ancora la sua intossicazione.

III. Le coniglie ingravidate da maschi tubercolotici possono abortire.

IV. I feti nati da padre tubercolotico possono presentare una mortalità precoce senza lesioni tubercolari.

V. La morte precoce e l'aborto del figlio di padre tubercolotico per frequenza sta in ragione diretta della gravezza della malattia del padre all'epoca della fecondazione.

VI. La mortalità per marasma avviene ancora nelle coniglie ingravidate da maschi

tubercolotici, sieno esse abortite, od abbiano portato a termine il feto.

VII. La rapidità della morte delle coniglie per marasma sta in ragione diretta della gravezza della malattia del maschio all'epoca del salto.

VIII. Il veleno tubercolare iniettato nella vagina delle coniglie determina il marasma delle stesse, come se fossero saltate dal maschio tubercolotico.

IX. Il contatto del maschio tubercolotico per la femmina è più pericoloso per l'intossicazione, che per l'infezione tubercolare.

X. Lo aborto e la mortalità precoce dei neonati avviene ancora quando il veleno tubercolare passa attraverso la placenta.

Nota. — Siccome possono nascere dei dubbi leggendo i risultati dello sperma innestato alle cavia, inquantochè non sono ben precisate nel testo le epoche in cui furono ammazzati i conigli tubercolotici per la raccolta dello sperma, così io a titolo di schiarimento dirò: che i conigli con dotti deferenti liberi furono al numero di 17 e furono uccisi colle seguenti date dopo la subita infezione.

Dopo 24 ore . . 1.	Dopo 28 giorni 1
» 48 » . . 1.	» 45 » 2
» 4 giorni . 2.	» 51 » 1
» 8 » . . 2.	» 75 » 1
» 9 » . . 1.	» 90 » 1
» 17 » . . 1.	» 120 » 1
» 25 » . . 2.	

I conigli ai quali vennero legati i dotti deferenti e poi tubercolizzati, furono al n. di 10 e vennero uccisi col seguente ordine, dopo la patita infezione.

Dopo 24 ore . . 1.	Dopo 13 giorni 1
» 4 giorni 2.	» 15 » 1
» 5 » . . 1.	» 27 » 1
» 3 » . . 1.	» 25 » 1
» 12 » . . 1.	

Pisa, 6 Dicembre 1901.

Estratto dalla *Rivista critica di Clinica medica*,
Anno III, N. 7 e 8, 1902.

Firenze, 1902 — Società Tipografica Fiorentina, Via S. Gallo, 33

